

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

21

—NOSSENSCHAFT

Klassierung: 12 q, 6/01

12 o, 16

(B)

Int. Cl.: C 07 c

C 07 d

Gesuchsnummer: 6590/60

Anmeldungsdatum: 9. Juni 1960, 17 1/4 Uhr

Priorität: Japan, 29. Januar 1960
(2736/60)

Patent erteilt: 15. Juni 1965

Patentschrift veröffentlicht: 30. Oktober 1965

SWITZERLAND
DIV. 167-2

R

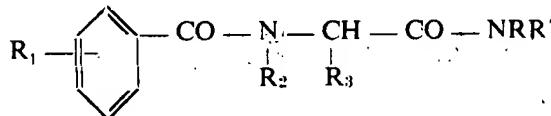
HAUPTPATENT

Nippon Shinyaku Co., Ltd., Kyoto (Japan)

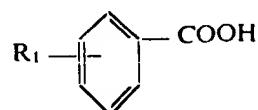
Verfahren zur Herstellung von Abkömmlingen des Benzamides

Torizo Takahashi, Kikuo Ogui, Hajime Fujimura, Sakyo-ku, Isao Satoda, Kita-ku, Tomojiro Fukui, Sakyo-ku und Yasuo Yamamoto, Kyoto (Japan), sind als Erfinder genannt worden

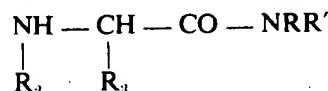
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Abkömmlingen des Benzamides, die gegebenenfalls im Kern substituiert sind, und die folgende Formel



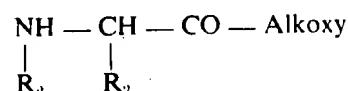
- 5 aufweisen, in der R_1 Wasserstoff, den Hydroxylrest, einen Alkylrest, einen Alkoxyrest oder den Benzyl-
- oxyrest, R_2 Wasserstoff, einen Alkyl, Phenyl- oder
- Alkoxyphenylrest und R_3 Wasserstoff oder einen
- Alkylrest bedeuten und R und R' die gleiche Bedeu-
- 10 tung aufweisen oder unterschiedlich sind und Wasser-
- stoff, einen Alkylrest oder Oxyalkylrest bedeuten oder
- zusammen mit dem Stickstoffatom einen Ring bilden.
- Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren herstell-
- baren Verbindungen sind neuartig und noch nicht in
- 15 der Literatur beschrieben worden. Dieselben besitzen
- ausgezeichnete antipyretische, analgetische und anti-
- phlogistische Wirkungen. Einige dieser Verbindungen
- besitzen eine gute Wasserlöslichkeit und sind als In-
- 20 jektionslösung zweckmäßig.
- Erfindungsgemäss werden die gewünschten Ver-
- bindungen durch Umsetzung von Benzoesäure oder
- deren Abkömmling der Formel



oder einem funktionellen Derivat derselben entweder mit einer Verbindung der Formel



oder zunächst mit einer Verbindung der Formel



und anschliessend mit einem Amin der Formel HNRR' erhalten.

Als funktionelle Derivate der Säure können z. B. Ester, Säureanhydride, Säurehalogenide usw. angewandt werden. Im allgemeinen ist es jedoch bevorzugt, die Säurehalogenide anzuwenden. In diesem Fall ist es vorteilhaft, organische Lösungsmittel, wie Chloroform, Benzol usw. in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie Kaliumcarbonat, anzuwenden. Für den Fall, dass ein Säureester als Ausgangsverbindung angewandt wird, ist es vorteilhaft, eine geringe Menge an Natriumalkoholat zuzusetzen und zu erwärmen.

Beispiel 1

Herstellung von N-(2-Hydroxy-benzoyl)-N', N'-dimethylglycinamid.

In ein gekühltes und gerührtes Gemisch aus 3 g N', N'-Dimethylglycinamid, 4,3 g Kaliumcarbonat und 20 ml Chloroform wird eine Lösung aus 5 g frisch hergestelltem Salicylchlorid in 10 ml Chloroform eingetropft, 1,5 Stunden am Rückfluss gekocht, filtriert und das Filtrat von dem Methanol befreit. Hierbei werden 5 g der obigen Verbindung in Form von Nadeln mit einem $\text{Fp} = 176 - 177^\circ\text{C}$ erhalten.

Analyse berechnet für $C_{11}H_{11}N_2O_3$ (222,24) :
 C = 59,45 % H = 6,35 % N = 12,62 %
 gefunden :
 C = 59,33 % H = 6,29 % N = 12,62 %

Beispiel 2

Herstellung von N-Benzoyl-N', N'-dimethylglycinamid.

(a) Es werden 3 g N', N'-Dimethylglycinamid mit mit 3 g Methylbenzoat 5 Stunden auf eine Temperatur von 220° C in einem Wasserstoffstrom erwärmt. Die Verbindung wird aus Benzol-n-Hexan umkristallisiert, wodurch die obige Verbindung in Form von Säulen mit einem Fp = 112–113° C erhalten wird.

Analyse berechnet für $C_{11}H_{11}N_2O_2$ (206,24) :
 C = 64,06 % H = 6,84 % N = 13,58 %
 gefunden :

C = 63,99 % H = 6,72 % N = 13,39 %

(b) Wie im Beispiel 1 angegeben, wird N', N'-Dimethylglycinamid mit Benzoesäurechlorid behandelt und aus Benzol-n-Hexan umkristallisiert, wodurch die gewünschte Verbindung in 70%iger Ausbeute erhalten wird.

Beispiel 3

Herstellung von N-(2-Hydroxy-benzoyl)-N-phenyl-N', N'-dimethyl-glycinamid.

Es wird N-Phenyl-N', N'-dimethylglycinamid in 70 ml Chloroform gelöst und 11,5 g Kaliumcarbonat zugesetzt. Sodann werden 9,2 g Salicylchlorid in Chloroform gelöst, unter Rühren zugesetzt und 5 Stunden am Rückfluss gekocht. Das sich ergebende Umsetzungsprodukt wird mit Wasser gewaschen und aus Chloroform umkristallisiert. Hierbei werden 6 g der obigen Verbindung mit einem Fp = 209–210° C gewonnen.

Analyse berechnet für $C_{17}H_{16}O_3N_2$ (298,3) :
 C = 68,44 % H = 6,08 % N = 9,39 %
 gefunden :
 C = 68,29 % H = 6,01 % N = 9,48 %

Beispiel 4

Herstellung von N-(2-Hydroxy-benzoyl)-N-(4-äthoxy-phenyl)-N', N'-dimethylglycinamid.

Wie im Beispiel 3 angegeben, wird N-(4-Äthoxy-phenyl)-N', N'-dimethylglycinamid mit Salicylchlorid umgesetzt, wodurch die obige Verbindung mit einem Fp = 137–138° C erhalten wird.

Analyse berechnet für $C_{19}H_{18}O_3N_2$ (342,38) :
 C = 66,65 % H = 6,48 % N = 8,18 %
 gefunden :
 C = 66,74 % H = 6,28 % N = 8,36 %

Beispiel 5

Herstellung von N-(2-Methyl-benzoyl)-N', N'-dimethylglycinamid.

Wie im Beispiel 2 angegeben, wird 2-Methylbenzoylchlorid (oder Methyl-2-methylbenzoat) mit N', N'-Dimethylglycinamid umgesetzt. Das obige Produkt wird mit einem Fp = 137–138° C erhalten.

Analyse berechnet für $C_{12}H_{16}O_2N_2$ (220,26) :
 C = 65,43 % H = 7,32 % N = 12,72 %
 gefunden :
 C = 65,55 % H = 7,40 % N = 12,56 %

Beispiel 6

Herstellung von N-(4-Methyl-benzoyl)-N', N'-dimethylglycinamid.

Ausgehend von 4-Methylbenzoylchlorid wird die gleiche wie im Beispiel 1 angegebene Umsetzung ausgeführt, wodurch das obige Produkt mit einem Fp = 119° C (Aceton-Äther) erhalten wird.

Analyse berechnet für $C_{12}H_{16}O_2N_2$ (220,26) :
 C = 65,43 % H = 7,32 % N = 12,72 %
 gefunden :
 C = 65,67 % H = 7,24 % N = 12,69 %

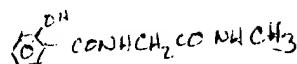
Beispiel 7

Herstellung von N-(4-Methoxy-benzoyl)-N', N'-dimethylglycinamid.

Ausgehend von 4-Methoxybenzoylchlorid wird die gleiche wie im Beispiel 1 angegebene Umsetzung ausgeführt, wodurch das obige Produkt mit einem Fp = 103–104° C (Aceton-Äther) erhalten wird.

Analyse berechnet für $C_{12}H_{16}O_3N_2$ (236,26) :
 C = 61,00 % H = 6,83 % N = 11,86 %
 gefunden :
 C = 60,97 % H = 6,65 % N = 11,95 %

Beispiel 8

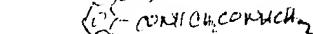


Herstellung von N-(2-Hydroxy-benzoyl)-N'-methylglycinamid.

Wie im Beispiel 1 angegeben, wird N'-Methylglycinamid mit Salicylchlorid umgesetzt, wobei die obige Verbindung mit einem Fp = 180° C erhalten wird.

Analyse berechnet für $C_{10}H_{12}O_3N_2$ (208,21) :
 C = 57,68 % H = 5,81 % N = 13,46 %
 gefunden :
 C = 57,75 % H = 5,74 % N = 13,09 %

Beispiel 9



Herstellung von N-(2-Methoxy-benzoyl)-N'-methylglycinamid.

Wie im Beispiel 1 angegeben, wird N'-Methylglycinamid mit 2-Methoxybenzoylchlorid umgesetzt, wobei die obige Verbindung mit einem Fp = 98–99° C erhalten wird.

Analyse berechnet für $C_{11}H_{11}O_3N_2$ (222,24) :
 C = 59,45 % H = 6,35 % N = 12,60 %
 gefunden :
 C = 59,55 % H = 6,33 % N = 12,42 %

Beispiel 10

Herstellung von N-(2-Hydroxy-benzoyl)-glycinamid.

Wie im Beispiel 1 angegeben, wird Glycinamid mit Salicylchlorid umgesetzt, wobei die obige Verbin-

dung mit einem $F_p = 182\text{--}183^\circ C$ erhalten wird.

Analyse berechnet für $C_9H_{10}O_3N_2$ (194,19) :
 $C = 55,66\%$ $H = 5,19\%$ $N = 14,43\%$
gefunden :
 $C = 55,50\%$ $H = 5,09\%$ $N = 14,52\%$

Beispiel 11

Herstellung von N-(2-Methoxy-benzoyl)-glycinamid.

Wie im Beispiel 1 angegeben, wird Glycinamid mit 2-Methoxybenzoylchlorid umgesetzt, wobei die obige Verbindung mit einem $F_p = 150\text{--}151^\circ C$ erhalten wird.

Analyse berechnet für $C_{10}H_{12}O_3N_2$ (208,21) :
 $C = 57,68\%$ $H = 5,81\%$ $N = 13,46\%$
gefunden :
 $C = 57,70\%$ $H = 5,92\%$ $N = 13,39\%$

Beispiel 12

Herstellung von N-(2-Methoxy-benzoyl)-N', N'-dimethylglycinamid.

(a) Es werden 10 g Glycinäthylester in 50 ml Chloroform gelöst, Kaliumcarbonat zugesetzt und 17 g 2-Methoxybenzoylchlorid unter Eiskühlung und Röhren zugesetzt. Sodann wird 2 Stunden am Rückfluss gekocht, Wasser zugesetzt und die abgetrennte Chloroformschicht getrocknet, eingeengt und unter verringertem Druck destilliert. Hierdurch wird in 85%iger Ausbeute der N-(2-Methoxy-benzoyl)-glycinäthylester mit einem $S_p = 162^\circ C/1\text{ mm Hg}$ ca. erhalten.

Analyse berechnet für $C_{12}H_{15}O_4N_2$ (237,35) :
 $C = 60,75\%$ $H = 6,37\%$ $N = 5,90\%$
gefunden :
 $C = 60,62\%$ $H = 6,45\%$ $N = 5,75\%$

(b) Es werden 3 g N-2-Methoxy-benzoylglycinäthylester in 3 ml Äthanol gelöst, und 7,5 ml einer 40%igen wässrigen Lösung von Dimethylamin unter Eiskühlung und Röhren werden zugesetzt. Es wird weitere 2 Stunden gerührt und mit Kaliumcarbonat ausgesalzen. Durch Extraktion mit Chloroform wird die obige Verbindung in Form von Nadeln mit einem $F_p = 118^\circ C$ (*n*-Hexan-Äthanol) erhalten.

Analyse berechnet für $C_{13}H_{16}O_4N_2$ (236,26) :
 $C = 61,00\%$ $H = 6,83\%$ $N = 11,85\%$
gefunden :
 $C = 61,16\%$ $H = 6,95\%$ $N = 11,66\%$

Beispiel 13

Zu einem eisgekühlten und gerührten Gemisch aus 3 g N', N'-Dimethylglycinamid, 4,3 g Kaliumcarbonat und 20 ml Chloroform wird eine Lösung von 5,3 g 2-Methoxybenzoylchlorid in Chloroform gegeben, 1,5 Stunden erwärmt und Wasser zugesetzt. Aus der Chloroformschicht wird die gleiche Verbindung wie nach Beispiel 12 in Form von Nadeln mit einem $F_p = 117\text{--}118^\circ C$ (*n*-Hexan-Äthanol) erhalten.

Die obige Verbindung wird ebenfalls durch Umsetzung von N', N'-Dimethylglycinamid und Methyl-2-methoxybenzoat erhalten. Die Verbindung zeigt einen $F_p = 117\text{--}118^\circ C$.

Beispiel 14

Herstellung von N-(2-Methoxy-benzoyl)-N', N'-diäthylglycinamid.

Ein Gemisch aus 3 g 2-Methoxy-benzoylglycinäthylester, hergestellt wie in Beispiel 12a beschrieben, 3 ml Äthanol und 100 ml Wasser wird in der gleichen Weise wie im Beispiel 12b mit 4 g Diäthylamin umgesetzt, wodurch eine ölige Verbindung mit einem $F_p = 207\text{--}204^\circ C$ /ca. 1 mm Hg erhalten wird.

Analyse berechnet für $C_{14}H_{20}O_3N_2$ (264,32) :
 $C = 63,61\%$ $H = 7,63\%$ $N = 10,60\%$
gefunden :
 $C = 63,42\%$ $H = 7,84\%$ $N = 10,55\%$

Beispiel 15

Herstellung von N-(2-Methoxy-benzoyl)-N'-2-hydroxyäthylglycinamid.

Nach dem Verfahren von Beispiel 12a hergestellter 2-Methoxy-benzoylglycinäthylester wird mit Äthanolamin in Äthanol 6 Stunden lang am Rückfluss gekocht und aus *n*-Hexan-Äthanol umkristallisiert, wodurch die obige Verbindung in Form von Nadeln mit einem $F_p = 128\text{--}130^\circ C$ erhalten wird.

Analyse berechnet für $C_{12}H_{16}O_4N_2$ (252,26) :
 $C = 57,13\%$ $H = 6,39\%$ $N = 11,11\%$
gefunden :
 $C = 57,02\%$ $H = 6,41\%$ $N = 11,05\%$

Beispiel 16

Herstellung von N-(2-Methoxy-benzoyl)-glycimorpholid.

Durch Umsetzung von 2-Methoxy-benzoylglycinäthylester, hergestellt wie in Beispiel 12a beschrieben, und Morphin wird die obige Verbindung mit einem $F_p = 114^\circ C$ erhalten.

Analyse berechnet für $C_{11}H_{12}O_4N_2 \cdot H_2O$ (296,32) :
 $C = 56,74\%$ $H = 6,80\%$ $N = 9,45\%$
gefunden :
 $C = 56,84\%$ $H = 6,88\%$ $N = 9,46\%$

Beispiel 17

Herstellung von N-(2-Methoxy-benzoyl)-glycin-piperidid.

Durch Umsetzung von 2-Methoxy-benzoylglycinäthylester, hergestellt wie in Beispiel 12a beschrieben, und Piperidin wird die obige Verbindung mit einem $F_p = 97\text{--}98^\circ C$ erhalten.

Analyse berechnet für $C_{13}H_{18}O_4N_2$ (276,33) :
 $C = 65,19\%$ $H = 7,30\%$ $N = 10,14\%$
gefunden :
 $C = 65,00\%$ $H = 7,41\%$ $N = 10,33\%$

Beispiel 18

Herstellung von N-(2-Äthoxy-benzoyl)-N', N'-dimethylglycinamid.

Durch Umsetzung von 2-Äthoxy-benzoylchlorid und N', N'-Dimethylglycinamid wie im Beispiel 1 beschrieben, wird die obige Verbindung in Form von Nadeln mit einem $F_p = 125\text{--}126^\circ C$ erhalten.

Analyse berechnet für $C_{13}H_{17}O_3N_2$ (250,29) :
 C = 62,38 % H = 7,25 % N = 11,19 %
 gefunden :
 C = 62,05 % H = 7,19 % N = 11,07 %

Beispiel 19

Herstellung von N-(2-Benzylxy-benzoyl)-N', N'-dimethylglycinamid.

Durch Umsetzung von 2-Benzylxybenzoylchlorid und N', N'-Dimethylglycinamid wie im Beispiel 1 beschrieben, wird die obige Verbindung in Form von Nadeln mit einem $F_p = 123\text{--}124^\circ C$ erhalten.

Analyse berechnet für $C_{18}H_{21}O_3N_2$ (312,36) :
 C = 69,21 % H = 6,45 % N = 8,97 %
 gefunden :
 C = 69,36 % H = 6,60 % N = 8,88 %

Beispiel 20

Herstellung von N-(2-Methoxy-benzoyl)-N-phenyl-N', N'-dimethylglycinamid.

Durch Umsetzung von 2-Methoxy-benzoylchlorid und N-Phenyl-N', N'-dimethylglycinamid, wie im Beispiel 1 beschrieben, wird die obige Verbindung mit einem $F_p = 112\text{--}113^\circ C$ erhalten.

Analyse berechnet für $C_{13}H_{20}O_3N_2$ (312,36) :
 C = 69,21 % H = 6,45 % N = 8,97 %
 gefunden :
 C = 69,33 % H = 6,44 % N = 8,99 %

Beispiel 21

Herstellung von N-(2-Methoxy-benzoyl)-N-methyl-N', N'-dimethylglycinamid.

2-Methoxy-benzoylchlorid wird mit N-Methyl-N', N'-dimethylglycinamid in der gleichen Weise umgesetzt, wie im Beispiel 1 angegeben, wodurch die obige Verbindung mit einem $F_p = 99^\circ C$ erhalten wird.

Analyse berechnet für $C_{13}H_{17}O_3N_2$ (250,29) :
 C = 62,38 % H = 7,25 % N = 11,19 %
 gefunden :
 C = 62,47 % H = 7,25 % N = 11,07 %

Beispiel 22

Herstellung von N-(2-Methoxy-benzoyl)-N-methyl-N', N'-diäthylglycinamid.

2-Methoxy-benzoylchlorid wird mit N-Methyl-N', N'-diäthylglycinamid in der gleichen Weise umgesetzt wie im Beispiel 1 angegeben, wodurch die obige Verbindung mit einem $S_p = 195\text{--}198^\circ C / 1\text{--}2 \text{ mm Hg}$ erhalten wird.

Analyse berechnet für $C_{15}H_{22}O_3N_2$ (278,34) :
 N = 10,07 %, gefunden : N = 10,11 %.

Beispiel 23

50

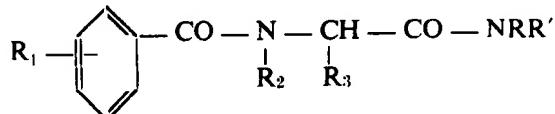
Herstellung von N-(2-Methoxy-benzoyl)-N-methyl-N', N'-dimethylalaninamid.

2-Methoxybenzoylchlorid wird mit N-Methyl-N', N'-dimethylalaninamid in der gleichen Weise umgesetzt, wie in Beispiel 1 angegeben, wodurch die obige Verbindung mit einem $S_p = 175\text{--}178^\circ C / 1\text{--}2 \text{ mm Hg}$ erhalten wird.

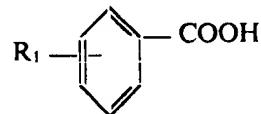
Analyse berechnet für $C_{14}H_{22}O_3N_2$ (264,32) :
 N = 10,60 %, gefunden : N = 10,52 %.

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von Abkömmlingen des Benzamides der folgenden Formel



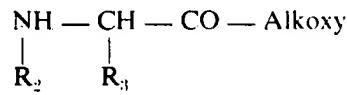
in der R_1 Wasserstoff, den Hydroxylrest, einen Alkylrest, einen Alkoxyrest oder den Benzyloxyrest, R_2 Wasserstoff, einen Alkyl-, Phenyl- oder Alkoxyphenylrest und R_3 Wasserstoff oder einen Alkylrest bedeuten und R und R' die gleiche Bedeutung aufweisen oder unterschiedlich sind und Wasserstoff, einen Alkylrest oder Oxyalkylrest bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom einen Ring bilden, dadurch gekennzeichnet, dass Benzoësäure oder deren Abkömmlinge der Formel



oder deren funktionelle Derivate entweder mit einer Verbindung der Formel



oder zunächst mit einer Verbindung der Formel



und anschliessend mit einem Amin der Formel HNR'R' umgesetzt werden.

Nippon Shinyaku Co., Ltd.
 Vertreter : E. Blum & Co., Zürich